

VU Research Portal

Caffeine, adenosine and acetylcholine and neuronal function in the cortex

Kerkhofs, A.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kerkhofs, A. (2018). *Caffeine, adenosine and acetylcholine and neuronal function in the cortex*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

7

Nederlandse samenvatting



7. Nederlandse samenvatting

Het schrijven van een thesis. Wie zichzelf ooit voor een dergelijke taak heeft gesteld, weet dat geduld, aandacht en concentratie belangrijke ingrediënten zijn om dit tot een goed einde te brengen. Vele jaren onderzoek hebben ons geleerd dat deze gedragingen voor een belangrijk gedeelte gebaseerd zijn op de signalen die plaatsvinden in de prefrontale cortex.

De prefrontale cortex is te beschouwen als een knooppunt op de snelweg van verschillende neurotransmitter- en neuromodulatorroutes. Die neurotransmitters en neuromodulatoren zorgen voor een juiste overdracht van signalen. Belangrijk, want zonder de juiste mate aan signalen die op het juiste moment verstuurd worden, zouden gedragingen zoals concentratie en geduld niet mogelijk zijn. Neurotransmitters zorgen in dat geval voor de signaaloverdracht, en de neuromodulatoren verfijnen deze signalen, zodat deze inderdaad op de juiste tijd in de juiste mate aankomen bij de ontvangende hersencel. Omdat de prefrontale cortex zo'n verzamelpunt is voor neurotransmitter- en neuromodulatorroutes, is deze bij uitstek geschikt voor het integreren van informatie om complex cognitief gedrag te reguleren. De twee neuromodulatoren die centraal staan in deze thesis, adenosine en acetylcholine, worden afgegeven in dit hersengebied en spelen hierin een belangrijke rol.

Hoewel de rol van zowel adenosine als acetylcholine op cognitief gedrag al enige tijd bewezen is, zijn de onderliggende mechanismen nog steeds slecht begrepen. Het doel van dit proefschrift is daarom om de werking van deze twee neuromodulatoren en hun korte- en langetermijneffect op hersencelcommunicatie in de cortex beter te begrijpen.

Een deel van deze interesse werd gewekt doordat velen van ons cafeïne gebruiken als dagelijks oppepmiddel. Cafeïne is een antagonist: het blokkeert de werking van adenosine en is op die manier in staat om hersencellen te activeren waar adenosine deze zou deactiveren. We hadden echter nog geen idee hoe cafeïne de communicatie tussen menselijke hersencellen zou beïnvloeden. Om dit proces beter te begrijpen, hebben we de signalen tussen hersencellen in de menselijke cortex gemeten onder invloed van een hoeveelheid cafeïne die normaal in de hersenen zouden voorkomen na het drinken van een sterke kop koffie. We zagen dat cafeïne erg goed in staat is om adenosine te blokkeren, vooral aan de kant van de ontvangende hersencel. Dat is bijzonder, want eerder werd, aan de hand van dieronderzoek, gedacht dat cafeïne vooral effect had op de kant van de

verzendende hersencel. Cafeïne had op zichzelf geen effect, het blokkerende effect werd pas zichtbaar als ook adenosine werd toegediend. Mogelijk verklaren degelijke mechanismen de gematigde werking van cafeïne als oppepmiddel en biedt dit aanwijzingen dat cafeïne enkel zou werken als er al een vermoeidheidssignaal in de hersenen aanwezig is.

Afgezien van het beïnvloeden van hersensignalen op de korte termijn, hebben cafeïne en adenosine ook lange termijn effecten op de hersenen, namelijk bij het opbouwen van contactpunten tussen hersencellen. Hoewel we uit eerder onderzoek wisten dat een bepaalde ontvanger van het adenosinesignaal, de A_{2A} receptor, betrokken is bij deze processen en daarmee bijvoorbeeld het verloop van de ziekte van Alzheimer kan beïnvloeden, wisten we nog weinig over de rol van deze receptor in de cortex. Met metingen aan zowel individuele hersencellen als aan groepen van hersencellen konden we aantonen dat de A_{2A} receptor heel specifiek invloed heeft op de opbouw van contactpunten naar een bepaald type hersencel, de snel-vurende interneuronen. Dit zijn neuronen die veel en snel actiepotentialen vuren en dus een intensieve communicatie hebben met andere hersencellen. Deze interneuronen zijn betrokken bij werkgeheugen, cognitieve taken en aandacht. De invloed van de A_{2A} receptor op de opbouw van contactpunten naar deze snel-vurende interneuronen wijst er dus op dat adenosine aandacht zou kunnen beïnvloeden via deze weg.

De neuromodulator acetylcholine wordt vrijgegeven in de prefrontale cortex bij cognitieve taken, zoals geheugen en aandacht. De vrijgekomen acetylcholine kan een bepaald type hersencel, de laagdrempelig vurende interneuronen, activeren en actiepotentialen in deze neuronen veroorzaken. Deze interneuronen zijn nauw verweven in een netwerk van andere hersencellen. In dit netwerk zorgen zij er voor dat activiteit die één hersencel veroorzaakt in een netwerk van andere hersencellen, geremd wordt, een noodzakelijk mechanisme om er voor te zorgen dat individuele signalen van hersencellen betekenisvol blijven. We veronderstelden dat deze interneuronen nog sterker betrokken zullen raken bij dit proces wanneer ze onder invloed van acetylcholine staan. Inderdaad zagen we dat acetylcholine, door in te werken op deze interneuronen, ervoor kan zorgen dat een hersencel naburige hersencellen sneller, langer en sterker kan afremmen. Dit mechanisme komt zowel in de menselijke hersenen als in muizenhersenen voor en lijkt dus evolutionair bewaard te zijn gebleven.

Samen bieden deze resultaten inzichten in de werking van de neuromodulatoren adenosine en acetylcholine op hersencelcommunicatie.